



Хронические неинфекционные заболевания у пациентов после трансплантации печени

Е.Д. Космачева, А.Э. Бабич

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

Цель исследования: изучить частоту различных хронических неинфекционных заболеваний у реципиентов печени.

Дизайн: ретроспективное исследование данных регионального регистра.

Материалы и методы. В исследование включены 132 пациента, перенесших ортотопическую трансплантацию печени в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края с февраля 2016 г. по май 2019 г. Проанализированы сведения, полученные путем выкопировки из историй болезни и амбулаторных карт. Сравнивалась частота заболеваний до и через 4 года после трансплантации.

Результаты. Систolicкое артериальное давление на уровне 140 мм рт. ст. и выше до трансплантации зарегистрировано у 17 из 45 (37,8%) пациентов, после трансплантации — у 28 из 45 (62,2%). До трансплантации хронический панкреатит имели 33,3% пациентов, после трансплантации — 65,2%. Частота эрозивного гастрита уменьшилась на 3%, а гастроэзофагеальной рефлюксной болезни увеличилась на 13,7%. Частота ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности увеличилась на 28,0% и 21,2% соответственно.

Заключение. Полученные данные об увеличении у реципиентов печени частоты различных нозологий, в том числе влияющих на сердечно-сосудистую смертность, свидетельствуют о том, что практические врачи должны сосредоточить усилия не только на профилактике острого отторжения трансплантата, но и на выявлении факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний. В трансплантационных центрах необходима разработка специализированного алгоритма диспансерного наблюдения реципиентов печени.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания, отдаленный послеоперационный период, трансплантация печени.

Вклад авторов: Космачева Е.Д. — разработка дизайна исследования, проверка содержания, утверждение статьи для публикации; Бабич А.Э. — сбор и обработка клинического материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Хронические неинфекционные заболевания у пациентов после трансплантации печени. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 44–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-44-48



Chronic Noninfectious Diseases after Liver Transplantation

E.D. Kosmacheva, A.E. Babich

Professor S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital No. 1 Research Institute (a Government-funded Healthcare Institution), Ministry of Health of Krasnodar Region; 167 Pervogo Maya St., Krasnodar, Russian Federation 350086

Study Objective: To evaluate the prevalence of various chronic noninfectious diseases in liver transplant recipients.

Study Design: This was a retrospective study of regional registry data.

Materials and Methods: The study was performed on the data of 132 patients who had undergone orthotopic liver transplantation at the Professor S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital No. 1 Research Institute (a Government-funded Healthcare Institution), Ministry of Health of Krasnodar Region, between February 2016 and May 2019. Data extracted from hospital records and office charts were analyzed. The prevalence of diseases before the transplantation and four years after it was compared.

Study Results: Before transplantation systolic blood pressure of 140 mm Hg or higher was reported in 17 out of 45 patients (37.8%) and after transplantation it was observed in 28 out of 45 patients (62.2%). Before transplantation chronic pancreatitis was diagnosed in 33.3% of the patients, and after transplantation it was reported in 65.2% of the cases. The prevalence of erosive gastritis was reduced by 3%, and that of gastroesophageal reflux disease increased by 13.7%. The prevalence of coronary artery disease and chronic heart failure increased by 28.0% and 21.2%, respectively.

Conclusion: Our data, showing an increased prevalence of some diseases, including those influencing cardiovascular morbidity, in liver transplant recipients suggest that practitioners should focus their efforts not only on preventing acute transplant rejection, but also on identifying risk factors for chronic noninfectious diseases. Transplant centers need to develop a special follow-up protocol for liver transplant recipients.

Keywords: chronic noninfectious diseases, long-term postoperative period, liver transplantation.

Contribution: Kosmacheva, E.D. — study design, review of critically important material, approval of the article for publication; Babich, A.E. — a set of clinical material, data processing analysis and interpretation, article preparation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kosmacheva E.D., Babich A.E. Chronic Noninfectious Diseases after Liver Transplantation. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 44–48. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-44-48

Бабич Анна Эдуардовна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края. 350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. eLIBRARY.RU SPIN: 2417-7122. E-mail: anna-babich1@yandex.ru

Космачева Елена Дмитриевна — д. м. н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края. 350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. eLIBRARY.RU SPIN: 5277-2982. E-mail: kosmachova_h@mail.ru

Внедрение результатов научных исследований, успехи трансплантационной хирургии, создание эффективных современных средств иммуносупрессивной терапии позволили повысить выживаемость реципиентов печени в отдаленном послеоперационном периоде. Вследствие значительного снижения смертности реципиентов печени их абсолютное число в нашей стране, по данным лидеров трансплантологии [1], увеличилось с 1150 в 2013 г. до 2152 в 2017 г. Через 1 год после трансплантации доля выживших реципиентов печени варьирует от 80% до 90% в разных источниках [2–6], а через 5 лет составляет 75% [7], что сопоставимо с результатами нашего центра: в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края число выживших реципиентов печени через 5 лет после операции — 113 (83,1%) из 136 [8]. Таким образом, продолжительность жизни реципиентов внутренних органов является высокой, а среди причин их смерти, по данным трансплантационных центров, на первые позиции вслед за отторжением и инфекционными осложнениями выходят хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), в частности сердечно-сосудистые патологии, злокачественные новообразования, хроническая болезнь почек, СД и т. д. Согласно зарубежным источникам, доля летальных исходов вследствие онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности через 1 год после трансплантации составляет соответственно 22%, 11%, 6% [9]. Улучшению клинических результатов в значительной мере могут способствовать совершенствование тактики ведения реципиентов в отдаленном периоде, своевременное выявление ХНИЗ и факторов риска их развития.

Цель настоящего исследования — изучить частоту различных хронических неинфекционных заболеваний у реципиентов печени по данным регионального регистра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено независимое ретроспективное исследование, в ходе которого собирались данные о пациентах, перенесших трансплантацию печени в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края с февраля 2016 г. по май 2019 г.

Данные реципиентов печени были получены методом выкопировки из первичной медицинской документации: медицинской карты амбулаторного больного (форма № 025/у-87), медицинской карты стационарного пациента (форма № 003/у-80). Проанализирована частота заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЖКТ пациентов до и через 4 года после трансплантации.

Критерием невключения в исследование был возраст моложе 18 лет. За указанное время в электронный регистр были внесены записи о 135 пациентах. В дальнейшем записи о троих из них были признаны непригодными для обработки (в основном из-за отсутствия катамнеза в связи с переездом пациента в другой регион). Эти записи были удалены, и в исследование были включены 132 пациента.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди участников исследования было 60,6% мужчин и 39,4% женщин. Возраст пациентов варьировал от 17 до 69 лет, в среднем составив $50,0 \pm 10,8$ года.

В большинстве наблюдений показанием к пересадке печени был цирроз печени вирусной этиологии (рис. 1).

До трансплантации печени диагнозы ИБС и ХСН имели соответственно 13 и 24 пациента. После трансплантации в течение 4 лет доля лиц с ИБС увеличилась на 28,0%, с ХСН — на 21,2% (рис. 2).

У реципиентов печени изменилась частота гастроэнтерологической патологии (см. рис. 2). Так, до трансплантации хронический панкреатит имели в анамнезе 33,3% пациентов, после трансплантации он диагностирован уже у 65,2%. Частота эрозивного гастрита уменьшилась на 3% (с 18,2% до 15,2%), а гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) — увеличилась на 13,7% (с 24,2% до 37,9%).

Общеизвестна важная роль артериальной гипертензии (АГ) в патогенезе ИБС и ХСН. Мы проанализировали показатели гемодинамики с расчетом пульсового и среднего АД у тех пациентов, медицинская документация которых содержала полную информацию о динамике АД ($n = 45$) (рис. 3). Уровень систолического АД составил 140 мм рт. ст.

Рис. 1. Основные причины недостаточности функции печени, приведшие к трансплантации ($n = 132$), %

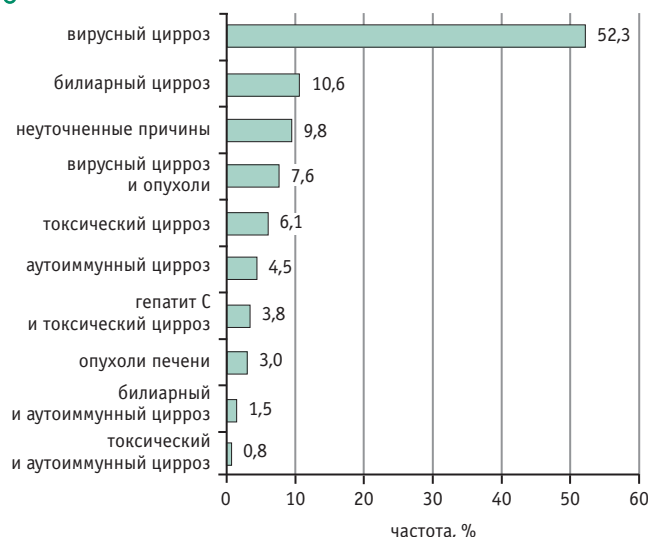
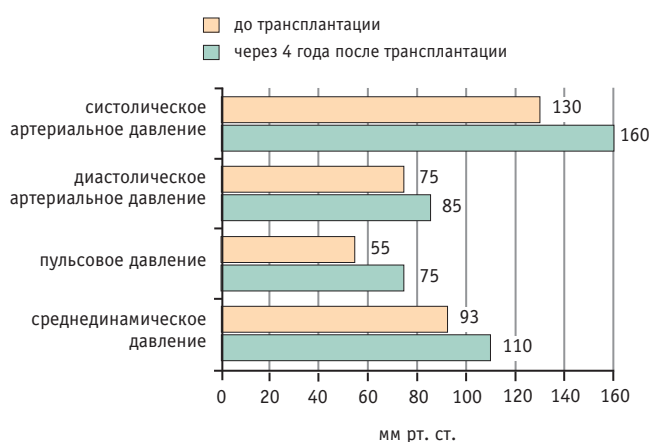


Рис. 2. Частота сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных заболеваний до и через 4 года после трансплантации печени ($n = 132$), %



Рис. 3. Средние показатели гемодинамики до и через 4 года после трансплантации печени (n = 45), мм рт. ст.

Примечание. Различия между значениями до и после статистически значимы: $p < 0,05$



и выше до трансплантации у 17 (37,8%) пациентов, после трансплантации — у 28 (62,2%).

При сравнении показателей мужчин и женщин выявлена однонаправленность динамики частоты всех нозологий, за исключением эрозивного гастрита: число мужчин с эрозивным гастритом сократилось на 3,0%, а среди женщин его частота не изменилась. Число женщин с АГ после трансплантации возросло на 21,7%, мужчин — на 27,3%. Резко увеличилась после трансплантации частота СД как среди женщин, так и среди мужчин — на 50,0% и 80,0% соответственно. Более чем в 2 раза возросло число женщин и мужчин с ИБС — на 24 и 13 пациентов соответственно. ХСН до трансплантации диагностирована у 10 женщин и у 14 мужчин с увеличением за период наблюдения до 22 и 30 пациентов соответственно. Доля женщин и мужчин с ГЭРБ увеличилась на 6,8% и 6,8% соответственно. Прирост числа женщин с хроническим панкреатитом составил 84%, мужчин — 104%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты анализа данных о частоте основных заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, которые получены из ретроспективного регистра реципиентов печени Краснодарского края.

В целом динамика частоты заболеваний в нашем исследовании сопоставима с данными зарубежной научной литературы. Так, АГ нехарактерна для пациентов с хроническими заболеваниями печени до трансплантации, но после трансплантации возникает у 60–70% пациентов [10, 11]. Учащение развития и усугубление течения АГ, ИБС, ХСН, хронической болезни почек трактуются в настоящее время как достаточно предсказуемые процессы, связанные с увеличением массы тела пациента после операции, побочными эффектами глюкокортикоидов, ингибиторов кальциневрина.

Кроме того, фактором риска развития ССЗ и смерти от них является дислипидемия. Известно, что дислипидемия редко встречается у пациентов с циррозом, поскольку уровень холестерина снижается вследствие угнетения его синтеза в печени. Но после трансплантации дислипидемия развивается у 45–60% пациентов [12, 13] и рассматривается как важный фактор риска возникновения ИБС, АГ, ХСН у реципиентов.

Увеличение доли пациентов с СД и хроническим панкреатитом может быть аналогично объяснено нарушением углеводного обмена и панкреотоксическим действием циклоспорина и такролимуса, которое указано в инструкции к этим препаратам [14]. Сходные факторы вызывают рост заболеваемости СД 2 типа: по данным литературы, с 15% до трансплантации печени до 30–40% после трансплантации [10, 12, 15].

Ранее нами были описаны повышение уровня креатинина в крови и снижение скорости клубочковой фильтрации в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов печени в сравнении с показателями до трансплантации [16]. Через 36 месяцев после трансплантации уровень креатинина возрос на 26,0% ($p = 0,0005$), а скорость клубочковой фильтрации снизилась на 22,6% ($p = 0,00006$). Подобная динамика этих показателей зарегистрирована и в других трансплантационных центрах. Так, А.О. Ожо и соавт. верифицировали ухудшение функции почек, перешедшее в хроническую болезнь почек IV стадии с уровнем гломерулярной фильтрации 15–29 мл/мин на 1,73 м², в 8% случаев через 1 год после трансплантации печени, в 18% — через 5 лет, в 25% — через 10 лет [17].

Из перечисленных в статье нозологий в отдаленном посттрансплантационном периоде снизилась частота только эрозивного гастрита, что, вероятно, обусловлено улучшением кровоснабжения слизистой оболочки ЖКТ в условиях исчезновения портальной гипертензии, нормализации гемоглобина, уровня альбуминов, а соответственно, активацией репаративных процессов в органах и тканях.

Мы не нашли в доступной литературе данных об увеличении частоты ГЭРБ после трансплантации. Однако в Государственном реестре лекарственных средств такой эффект упоминается в инструкции к наиболее часто назначаемому иммуносупрессору — ингибитору кальциневрина такролимусу [14].

Полученные нами данные об увеличении частоты ХНИЗ у реципиентов печени, в том числе нозологий, определяющих сердечно-сосудистую смертность (АГ, ИБС, ХСН, хронической болезни почек), свидетельствуют о том, что практическим врачам следует прилагать усилия к выявлению не только традиционных факторов риска острого отторжения трансплантата, но и факторов риска развития ХНИЗ для своевременной их коррекции.

В научной литературе описаны особенности диагностики и лечения ряда ХНИЗ у реципиентов печени. Например, верификация посттрансплантационного СД проводится прежде всего по результатам перорального глюкозотолерантного теста. Определение уровня гликированного гемоглобина неинформативно в первые месяцы после трансплантации [18]. Фармакотерапия АГ, дислипидемии у реципиентов печени должна проводиться с учетом неблагоприятного взаимодействия назначаемых почти всем пациентам иммуносупрессоров из группы ингибиторов кальциневрина с недигидропиридиновыми антагонистами кальция (дилтиаземом, верапамилом), так как они повышают уровень и циклоспорина, и такролимуса [19].

В метаболизме большинства статинов участвует тот же фермент, что и в метаболизме ингибиторов кальциневрина, а именно СYP3A4; это повышает риск развития ассоциированной со статинами миопатии и других токсических эффектов, ввиду чего необходимо тщательное клиническое и лабораторное наблюдение. Правастатин и флувастатин не метаболизируются ферментом СYP3A4, поэтому во многих трансплантационных центрах им отдается предпочтение [20].

Эти и ряд других особенностей детально описаны нами ранее в обзорах литературы (преимущественно зарубежной), в которой приводятся результаты ретроспективных и проспективных исследований о соматической патологии реципиентов печени [21–24].

Известные в настоящее время закономерности патогенеза и течения ХНИЗ у реципиентов печени важно принимать во внимание при разработке индивидуальных профилактических программ по снижению риска развития неинфекционных заболеваний, как алиментарных и вызванных побочными эффектами лекарств (первичная профилактика), так и являющихся осложнениями уже имеющихся нозологий, частота которых растет по мере увеличения срока после трансплантации и возраста реципиентов (вторичная профилактика).

Число центров трансплантации печени в России за период с 2006 по 2017 г. увеличилось на 19 (в 3,8 раза), в основном за счет региональных центров (13) и центров Федерального медико-биологического агентства (4) [1]. Возможность обращения к лечащему врачу трансплантационного центра при любом ухудшении состояния — общепринятое условие наблюдения реципиентов в отдаленном послеоперационном периоде.

С другой стороны, реальная клиническая практика показала, что реципиенты, особенно из районов, удаленных от краевого центра, по-прежнему достаточно часто посещают поликлинику по месту жительства не только с целью получения рецепта на иммуносупрессивные препараты, но и по поводу симптомов различных заболеваний (проявлений острых респираторных инфекций, повышения АД, болевого синдрома различного генеза и т. д.). В то же время в изученной нами первичной документации ряда регионов, несмотря на активное посещение многими пациентами участкового врача, крайне редко указаны данные об ИМТ пациента, динамике АД и скорости клубочковой фильтрации, окружности талии, курении, липидном профиле, не всегда адекватно верифицировано ХНИЗ, нередко отсутствовали развернутые формулировки диагнозов.

В рамках ретроспективного исследования можно предположить, что, помимо увеличения количества факторов риска ХНИЗ, причиной существенного прироста частоты ИБС и ХСН является гиподиагностика сердечно-сосудистых ХНИЗ у пациентов с тяжелыми поражениями печени до трансплантации. Вероятно, основные общие симптомы, например, ХСН, такие как слабость, снижение физической активности, отеки, пересекаясь с основными клиническими симптомами терминальной печеночной недостаточности, не позволили

сделать вывод о необходимости инструментальной верификации ХСН. Крайнее ограничение физической активности пациентов до трансплантации маскирует как симптоматику ХСН, так и клинические проявления сниженного коронарного резерва даже в условиях атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Помимо этого обращает на себя внимание практически полное неиспользование методов верификации ИБС и ХСН, хронического панкреатита, что делает актуальным и с научной, и с практической точки зрения планирование проспективного регистрового исследования распространенности ХНИЗ с введением «дорожной карты» скринингового и углубленного обследования.

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным акцентировать внимание интернистов на целенаправленном выявлении факторов риска ХНИЗ у пациентов после трансплантации. Учитывая, что основную долю больных ССЗ составляют лица с АГ (62,2%), особое внимание в повседневной практике следует обратить именно на эту — наиболее многочисленную — категорию пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на данные о ряде отличий в частоте факторов риска, об особенностях верификации и лечения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) у реципиентов печени в сравнении с общей популяцией [25], полагаем, что в трансплантационных центрах необходима разработка специализированного алгоритма диспансерного наблюдения реципиентов (чек-листа) для адекватной профилактики ХНИЗ.

Глобальный план действий Всемирной организации здравоохранения по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. предполагает, что «...переориентированная и усиленная система здравоохранения должна преследовать цель раннего выявления пациентов с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими заболеваниями, хроническими заболеваниями органов дыхания, сахарным диабетом и другими неинфекционными заболеваниями, а также лиц, подвергающихся повышенному риску; заниматься профилактикой осложнений, снижением потребности в госпитализации и оказании дорогостоящей высокотехнологичной медицинской помощи и предотвращением преждевременной смертности...» [26]. Именно эту цель с учетом существенного снижения рисков отторжения и улучшения выживаемости пациентов после пересадки донорских органов должны ставить перед собой врачи, наблюдающие реципиентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018; 2(20): 6–28. [Got'e S.V., Khomyakov S.M. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiiskoi Federatsii v 2017 godu. X soobshchenie registra Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2018; 2(20): 6–28. (in Russian)]
2. Готье С.В. Трансплантация печени в России: 25-летний опыт и современные возможности. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015; 17(2): 93–5. [Got'e S.V. Transplantatsiya pecheni v Rossii: 25-letnii opyt i sovremennye vozmozhnosti. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2015; 17(2): 93–5. (in Russian)]
3. Готье С., Моисюк Я., Попцов В., Корнилов М., Цирульников О., Ярошенко Е. и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени

в одном центре. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 14(1): 6. [Got'e S., Moisyuk Ya., Poptsov V., Kornilov M., Tsurul'nikova O., Yaroshenko E. et al. Opyt 100 transplantatsii trupnoi pecheni v odnom tsentre. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2012; 14(1): 6. (in Russian)]

4. Готье С.В., Моисюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Погребниченко И.В. и др. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014; 16(3): 45–53. [Got'e S.V., Moisyuk Ya.G., Poptsov V.N., Kornilov M.N., Yaroshenko E.B., Pogrebnychenko I.V. et al. Otdalennye rezul'taty transplantatsii trupnoi pecheni. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2014; 16(3): 45–53. (in Russian)]
5. Sirivatanauskorn Y., Taweerutchan V., Limsrichamrern S., Kositamongkol P., Mahawithitwong P., Asavakarn S. et al. Analysis of donor risk factors associated with graft outcomes in orthotopic liver transplantation. Transplant. Proc. 2012; 44(2): 320–3. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.12.031

6. Foley D.P., Fernandez L.A., Levenson G., Chin L.T., Krieger N., Cooper J.T. et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann. Surg.* 2005; 242(5): 724–31. DOI: 10.1097/01.sla.0000186178.07110.92
7. Kim W.R., Lake J.R., Smith J.M., Schladt D.P., Skeans M.A., Harper A.M. et al. OPTN/SRTR Annual Data Report 2016: Liver. *Am. J. Transplant.* 2018; 18 Suppl 1: 172–253. DOI: 10.1111/ajt.14559
8. Порханов В.А., Космачева Е.Д., Пашкова И.А. Опыт трансплантации солидных органов в Краснодарском крае. *Трансплантология.* 2018; 10(2): 98–104. [Porkhanov V.A., Kosmacheva E.D., Pashkova I.A. Opyt transplantatsii solidnykh organov v Krasnodarskom krae. *Transplantologiya.* 2018; 10(2): 98–104. (in Russian)]
9. Watt K.D., Pedersen R.A., Kremers W.K., Heimbach J.K., Charlton M.R. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am. J. Transplant.* 2010; 10(6): 1420–7. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x
10. Laryea M., Watt K.D., Molinari M., Walsh M.J., McAlister V.C., Marotta P.J. et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl.* 2007; 13(8): 1109–14. DOI: 10.1002/lt.21126
11. Canzanella V.J., Schwartz L., Taler S.J., Textor S.C., Wiesner R.H., Porayko M.K. et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl. Surg.* 1997; 3(1): 1–9.
12. Bianchi G., Marchesini G., Marzocchi R., Pinna A.D., Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl.* 2008; 14(11): 1648–54. DOI: 10.1002/lt.21588
13. Neal D.A., Tom B.D., Luan J., Wareham N.J., Gimson A.E., Delriviere L.D. et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation.* 2004; 77(1): 93–9. DOI: 10.1097/01.TP.0000100685.70064.90
14. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения — 15.02.2019). [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (data obrashcheniya — 15.02.2019). (in Russian)]
15. Laish I., Braun M., Mor E., Sulkes J., Harif Y., Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl.* 2011; 17(1): 15–22. DOI: 10.1002/lt.22198
16. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Динамика показателей функции почек у реципиентов печени. *Трансплантология.* 2018; 10(4): 265–73. [Kosmacheva E.D., Babich A.E. Dinamika pokazatelei funktsii pochek u retsipientov pecheni. *Transplantologiya.* 2018; 10(4): 265–73. (in Russian)]
17. Ojo A.O., Held P.J., Port F.K., Wolfe R.A., Leichtman A.B., Young E.W. et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(10): 931–40. DOI: 10.1056/NEJMoa021744
18. Sharif A., Baboolal K. Diagnostic application of the A(1c) assay in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21(3): 383–5. DOI: 10.1681/ASN.2010010031
19. Neal D.A., Brown M.J., Wilkinson I.B., Byrne C.D., Alexander G.J. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation.* 2004; 77(5): 748–50.
20. Martin J.E., Cavanaugh T.M., Trumbull L., Bass M., Weber F. Jr, Aranda-Michel J. et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin. Transplant.* 2008; 22(1): 113–9. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2007.00780.x
21. Космачева Е.Д., Мартиросян С.М., Лепшкова М.Х., Бабич А.Э. Ингибиторы кальциевина и артериальная гипертензия у реципиентов внутренних органов. *Системные гипертензии.* 2017; 3(14): 84–6. [Kosmacheva E.D., Martirosyan S.M., Lepshokova M.Kh., Babich A.E. Ingibitory kal'tsinevina i arterial'naya gipertenziya u retsipientov vnutrennikh organov. *Sistemnye gipertenzii.* 2017; 3(14): 84–6. (in Russian)]
22. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Ятрогенные факторы риска и коррекция дислипидемии после трансплантации печени. *Consilium Medicum.* 2015; 1(17): 68–71. [Kosmacheva E.D., Babich A.E. Yatrogennye faktory riska i korrektsiya dislipidemii posle transplantatsii pecheni. *Consilium Medicum.* 2015; 1(17): 68–71. (in Russian)]
23. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Трансплантация печени и основные соматические заболевания у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. *Гастроэнтерология. Прил. к журн. Consilium Medicum.* 2015; 1: 18–23. [Kosmacheva E.D., Babich A.E. Transplantatsiya pecheni i osnovnye somaticheskie zabolevaniya u patsientov v otдаленном послеoperatsionnom periode. *Gastroenterologiya. Pril. k zhurn. Consilium Medicum.* 2015; 1: 18–23. (in Russian)]
24. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией после трансплантации печени. *Системные гипертензии.* 2014; 114: 55–7. [Kosmacheva E.D., Babich A.E. Osobennosti vedeniya patsientov s arterial'noi gipertenziei posle transplantatsii pecheni. *Sistemnye gipertenzii.* 2014; 114: 55–7. (in Russian)]
25. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol.* 2016; 64: 433–85.
26. Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013–2020 гг. ВОЗ. Обновленный пересмотренный проект (версия от 15.03.2013). URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-ru.pdf (дата обращения — 15.01.2019). [Global'nyi plan deistvii po profilaktike i kontrolyu neinfektsionnykh zabolevanii na 2013–2020 gg. VOZ. Obnovlennyy peresmotrennyy proekt (versiya ot 15.03.2013). URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-ru.pdf (data obrashcheniya — 15.01.2019). (in Russian)]